·论著·

社区 H 型高血压药物基因作用靶点多态性分布及叶酸联合维生素 D 干预效果研究

庞爱梅[1]，高伟[1]，张恒[1]，蒲双双[1]，郭莉莉[1]，范子荣[2]，刘海霞[2]，刘瑞霞[1*]

1.250011 山东省济南市，山东中医药大学附属医院检验科 山东中医药大学附属医院老年医学保健科
2.250021 山东省济南市，济南和合医学检验所
*通信作者：刘瑞霞，主任医师；E-mail：lruixia0607@163.com

【摘要】 **背景** H 型高血压严重影响着人们的健康及生活质量，目前临床上治疗高血压主要根据患者症状和临床经验选择药物，降压效果不理想，急需探寻降压药物基因分布的多态性，为高血压患者进行个体化用药指导。**目的** 探讨济南市社区 H 型高血压药物作用靶点基因多态性分布及叶酸联合维生素 D 的干预作用，为该地区开展高血压医防融合精准医疗提供参考依据。**方法** 2020 年 6 月—2022 年 6 月随机抽取山东省济南市槐荫区 20 家街道办事处社区卫生服务中心 200 例血压控制不佳的高血压患者为研究对象，治疗前首先进行 5 类常用抗高血压药物［利尿剂、β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、钙离子通道抑制剂（CCB）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）］相关高血压个体化用药基因位点的基因多态性检测。将患者随机分为基因导向治疗组（基因组）与基因导向协同叶酸、维生素 D 治疗组（基因导向组），每组 100 例。基因组根据检测的高血压基因作用位点的特点调整用药；基因导向组在基因组治疗方案的基础上同时服用叶酸、维生素 D。干预初始（M_0）、干预 3 个月（M_3）、干预 6 个月（M_6）时采集患者晨间未服用降压药物情况下坐位收缩压和舒张压。记录患者患病情况、不良反应发生情况、脑卒中发生情况，进行基因测序，检测血清同型半胱氨酸（Hcy）浓度。采用 Pearson 相关性分析或 Spearman 秩相关分析探究性别、年龄、收缩压、舒张压与 Hcy 的相关性。**结果** 研究对象性别（r_s=−0.463）、收缩压（r=0.181）、舒张压（r=0.188）与 Hcy 水平有相关性（P<0.05）。5 类抗高血压药物基因作用靶点中，与药物代谢酶基因多态性位点相关的分别是 CYP3A5（A6986G）、CYP2C9（c.1075A>C）、CYP2D6（c.100C>T），与药物作用靶点敏感性基因多态性位点相关的是 ADRB1、ACEI（I/D）、AGTR1、NPPA。基因组 A6986G:CYP3A5*1/*1（AA）、ACEI（I/D）:D/D、c.100 C>T:CYP2D6*1/*1（CC）患者 M_3、M_6 舒张压低于 M_0，A6986G:CYP3A5a1/a3（AG）、ADRB1 c.1165 G>C:GG、c.1075 A>C:CYP2C9*1/*3（AC）、c.1075 A>C:CYP2C9*3/*3（CC）患者 M_6 舒张压低于 M_0，A6986G:CYP3A5*3/*3（GG）、ADRB1 c.1165 G>C:CC、ACEI（I/D）:I/I、c.1075 A>C:CYP2C9*1/*1（AA）、AGTR1 c.1166 A>C:AA、NPPA T2238C:TT、c.100 C>T:CYP2D6*10/*10（TT）患者 M_3、M_6 收缩压、舒张压低于 M_0，ADRB1 c.1165 G>C:GC、ACEI（I/D）:I/D、c.100 C>T:CYP2D6*1/*10（CT）患者 M_6 收缩压低于 M_0，M_3、M_6 舒张压低于 M_0，差异有统计学意义（P<0.05）。Hcy 水平组间比较结果显示，M_3、M_6 基因导向组 Hcy 水平低于基因组，差异有统计学意义（P<0.05）。组内比较结果显示，基因组 M_6 Hcy 水平低于 M_0，基因导向组 M_3、M_6 Hcy 水平低于 M_0，M_6 Hcy 水平低于 M_3，差异有统计学意义（P<0.05）。收缩压、舒张压组间比较结果显示，M_3、M_6 基因导向组收缩压、舒张压低于基因组，差异有统计学意义（P<0.05）。组内比较结果显示，基因组、基因导向组 M_6 收缩压、舒张压低于 M_0，M_6 收缩压低于 M_3，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论** 社区 H 型高血压患者中存在高血压药物相关基因多态性的表达差异，个体化用药效果显著；叶酸联合维生素 D 协同治疗更能显著降低 H 型高血压水平。

【关键词】 高血压；高同型半胱氨酸血症；H 型高血压；基因多态性；叶酸；维生素 D

【中图分类号】 R 544.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0457

Distribution of Pharmacogenetic Polymorphisms and the Intervention Effects of Folic Acid Combined with Vitamin D in Community-based Patients with H-type Hypertension

基金项目：中华国际科学交流基金会检验检测科技专项基金（Z2020LSD019）

引用本文：庞爱梅，高伟，张恒，等. 社区 H 型高血压药物作用靶点基因多态性分布及叶酸联合维生素 D 干预效果研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0457.［www.chinagp.net］

PANG A M，GAO W，ZHANG H，et al. Distribution of pharmacogenetic polymorphisms and the intervention effects of folic acid combined with vitamin D in community-based patients with H-type hypertension［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

PANG Aimei[1], GAO Wei[1], ZHANG Heng[1], PU Shuangshuang[1], GUO Lili[1], FAN Zirong[2], LIU Haixia[2], LIU Ruixia[1*]

1.Department of Laboratory/Geriatrics Medicine and Health Care, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

2.Jinan Hehe Medical Laboratory, Jinan 250021, China

*Corresponding author: LIU Ruixia, Chief physician; E-mail: lruixia0607@163.com

【Abstract】 **Background** H-type hypertension seriously affects people's health and quality of life. Currently, the clinical treatment of hypertension mainly selects drugs based on the experience, and the antihypertensive effect is not ideal. It is urgent to explore the pharmacogenetic polymorphisms of antihypertensive drugs and provide individualized medication guidance for hypertensive patients. **Objective** To investigate pharmacogenetic polymorphisms and the intervention effects of folic acid combined with vitamin D in patients with H-type hypertension in Jinan community, and provide reference for the implementation of integrated precision medicine for hypertension. **Methods** From June 2020 to June 2022, 200 hypertensive patients with poorly controlled blood pressure in 20 community health service centers of Huaiyin District, Jinan City, Shandong Province were randomly selected as the research objects. Before treatment, the gene polymorphisms of five commonly used individualized antihypertensive drugs, including diuretics, β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), calcium channel inhibitors (CCB), angiotensin-Ⅱ receptor antagonists (ARB), were detected. Patients were randomly divided into the gene-directed treatment group (genome group) and gene-directed synergistic folic acid and vitamin D treatment group (gene-directed group), with 100 cases in each group. The genome group adjusted the drug according to the characteristics of the detected hypertension gene loci; the gene-directed group received folic acid and vitamin D in addition to the genomic therapy regimen. Sitting systolic and diastolic blood pressures in the morning without antihypertensive drugs were collected from patients at the initial intervention (M_0), 3 months of intervention (M_3), and 6 months of intervention (M_6). Case status, adverse reactions and stroke were recorded, gene sequencing was performed, and serum homocysteine (Hcy) concentration was detected. Pearson correlation analysis or Spearman's rank correlation analysis were used to explore the correlation between sex, age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and Hcy. **Results** Gender (r_s=-0.463), systolic blood pressure (r=0.181) and diastolic blood pressure (r=0.188) were correlated with Hcy level (P<0.05). Among the 5 antihypertensive drug genes, CYP3A5 (A6986G), CYP2C9 (c.1075A>C), CYP2D6 (c.100C>T) were associated with polymorphism loci of drug metabolism enzyme genes, respectively. ADRB1, ACEI (I/D), AGTR1 and NPPA were associated with the polymorphic loci of drug target sensitivity genes. Genome A6986G:CYP3A5*1/*1 (AA), ACEI (I/D):D/D, C.100 C>T:CYP2D6*1/*1 (CC) patients at M_3 and M_6 had lower diastolic blood pressure than M_0, A6986G:CYP3A5a1/a3 (AG), ADRB1 C.1165 G>C:GG, c.1075A>C:CYP2C9*1/*3 (AC), c.1075A>c:CYP2C9*3/*3 (CC) patients at M_6 had lower systolic and diastolic blood pressure than M_0, A6986G:CYP3A5*3/*3 (GG), ADRB1 C.1165 G>C:CC, ACEI (I/D):I/I, c.1075A>C:CYP2C9*1/*1 (AA), AGTR1 C.1166A>c:AA, NPPA T2238C:TT, c.100 C>T:CYP2D6*10/*10 (TT) patients at M_3 and M_6 had lower systolic and diastolic blood pressure than M_0, ADRB1 C.1165 G>C:GC, ACEI (I/D):I/D, c.100 C>T:CYP2D6*1/*10 (CT) patients at M_6 had lower systolic blood pressure than M_0, and lower diastolic blood pressure than M_0, the difference was statistically significant (P<0.05). The results of intergroup comparison of Hcy levels showed that the Hcy level at M_3 and M_6 in the genome group was lower than the genome group, and the difference was statistically significant (P<0.05). The results of intra-group comparison showed that Hcy level in the genome group at M_6 was lower than M_0, Hcy level in the gene-directed group at M_3 and M_6 was lower than M_0, and Hcy level at M_6 was lower than M_3, the differences was statistically significant (P<0.05). The results of inter-group comparison of systolic and diastolic blood pressure showed that systolic and diastolic blood pressure of M_3 and M_6 gene-directed group were lower than the genome group, and the difference was statistically significant (P<0.05). The results of intra-group comparison showed that systolic and diastolic blood pressure at M_6 in the genome group and gene-directed group were lower than M_0, and the systolic blood pressure at M_6 was lower than M_3, and the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion** There are differential expression of hypertension drug-related gene polymorphisms in community-based H-hypertensive patients, and the effect of individualized medication is remarkable. And combination therapy of folic acid and vitamin D can significantly reduce the level of H-hypertension.

【Key words】 Hypertension; Hyperhomocysteinemia; H type hypertension; Genetic polymorphism; Folic acid; Vitamin D

高血压是我国常见的慢性病之一，也是心脑血管病最主要的危险因素。H 型高血压［原发性高血压伴同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）升高］的患者较不伴 Hcy 升高的高血压患者心脑血管并发症发生率高 5 倍，

较正常人群的心脑血管并发症发生率高 25~30 倍[1]，严重影响人们的健康及生活质量。目前用于治疗高血压的常用药物主要有利尿剂、β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、钙离子通道抑制剂（CCB）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）。临床上对高血压患者一线施药过程中，降压作用个体差异较大，约 61% 的患者使用的降压药物不合适[2-3]，药物代谢过程中药物代谢酶与药物作用靶点基因对于其代谢情况均有重要影响[4]。为提高基层医务人员和社会公众的知晓率、达标率，本研究将慢性病医院就诊的情况落地于社区卫生服务中心，通过随机抽取济南市槐荫区 20 个社区的 200 例高血压血压控制不佳患者，探寻其基因分布的多态性及用药情况，为高血压患者进行个体化用药指导提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2020 年 6 月—2022 年 6 月，随机抽取山东省济南市槐荫区 20 家街道办事处社区卫生服务中心，每家卫生服务中心随机收集血压控制不佳的高血压患者 10 例，共计 200 例。其中男性 101 例，女性 99 例；年龄 45~65 岁，平均（53.7 ± 18.2）岁。纳入标准：参照《中国高血压防治指南 2018 年修订版》[5] H 型高血压诊断标准，收缩压≥ 140 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）和 / 或舒张压≥ 90 mmHg；男性 Hcy<11.4 μmol/L，女性 Hcy<10.4 μmol/L；曾连续接受 15 d 以上抗高血压药物治疗。排除标准：患有严重的心、肺、脑及血液系统疾病及肝肾功能衰竭者；患有癫痫、卒中或其他神经系统器质性疾病史或精神病史者；恶性肿瘤及其他危重症的患者。患者均签署知情同意并能够严格遵照医嘱要求。本研究已获得山东中医药大学附属医院伦理委员会伦理审批［（2020）临床科研申报第（151）号］。

1.2 研究方法

1.2.1 对研究对象实施家庭医生签约模式，建立档案、高血压达标健康科普宣教、定期随访。对符合纳入标准的 200 例患者治疗前首先进行 5 类常用抗高血压药物[利尿剂（氯噻嗪、氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、氯噻酮），β 受体阻滞剂(美托洛尔、卡维地洛、阿普洛尔、比索洛尔、拉贝洛尔），ACEI（贝那普利、福辛普利、依那普利、培哚普利、雷米普利），CCB（硝苯地平、非洛地平、拉西地平、氨氯地平、西尼地平），ARB（氯沙坦、伊贝沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦）］相关高血压个体化用药基因位点的基因多态性检测。将患者随机分为基因导向治疗组（基因组）与基因导向协同叶酸、维生素 D 治疗组（基因导向组），每组 100 例。基因组根据检测的高血压基因位点的特点调整用药；基因导向组在基因组治疗方案的基础上同时服用叶酸、维生素 D。

1.2.2 干预初始（M_0）、干预 3 个月（M_3）、干预 6 个月（M_6）时采集患者晨间（8：00~10：00）未服用降压药物情况下坐位收缩压和舒张压。晨起服药前抽取各组患者空腹静脉血 2 mL 置于抗凝管，按照要求操作存储，用于生化指标和基因多态性检测。记录患者病例情况、不良反应发生情况、脑卒中发生情况。采用 Fascan 48E 多通道荧光分析仪、SNP-U6 天隆测序反应通用试剂盒进行基因测序；采用液相色谱串联质谱法检测血清 Hcy 浓度。血液样本检测由济南和合医学检验所完成。

1.3 诊断标准

参考《高血压合理用药指南（第 2 版）》[6]、药物代谢酶和《药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》[7]，5 类抗高血压药物作用靶点基因中，与药物代谢酶基因多态性位点相关的分别是 CYP3A5（A6986G）、CYP2C9（c.1075A>C）、CYP2D6（c.100C>T），CYP3A5 基因型 AA、AG、GG 分别显示代谢功能正常、略低与较低；CYP2C9 基因型 AA、AC、CC 分别显示代谢功能正常、略低与较低；CYP2D6 基因型 CC、CT、TT、c.100 C>T:CYP2D6*5/*5 分别显示代谢功能正常、略低与较低；与药物作用靶点敏感性基因多态性位点相关的是 ADRB1/ACEI(I/D)/AGTR1/NPPA，ADRB1 c.1165 G>C:CC、GC、GG 位点分别显示敏感性较高、略高与正常；ACEI（I/D）:D/D、I/D、I/I 位点分别显示敏感性较高、略高与正常；AGTR1 c.1166 A>C:AA、AC 位点分别显示敏感性正常、略高；NPPA T2238C:CT、TT 位点分别显示敏感性略高与正常。

1.4 统计学方法

采用 Excel 软件建立数据库，2 名研究者分别独立录入数据并进行核对。采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，重复测量资料采用重复测量方差分析。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析或 Spearman 秩相关分析探究性别、年龄、收缩压、舒张压与 Hcy 的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料比较

男性和女性高血压患者年龄、收缩压、舒张压比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表 1 研究对象一般资料特征（$\bar{x} \pm s$）

Table 1 Baseline characteristics of study subjects

性别	例数	年龄（岁）	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）
男	101	57.0 ± 6.0	148 ± 15	89 ± 10

女	99	56.0 ± 6.0	148 ± 15	90 ± 10
t 值		0.815	0.110	-0.093
P 值		0.417	0.912	0.926

2.2 性别、年龄、收缩压、舒张压与 Hcy 的相关性分析

研究对象性别、收缩压、舒张压与 Hcy 水平具有相关性（P<0.05），见表 2。

表 2 研究对象的年龄、性别、收缩压、舒张压与 Hcy 水平的相关性分析
Table 2 Correlation analysis of sex，age，systolic blood pressure，diastolic blood pressure and Hcy level

指标	r（r_s）值	P 值
年龄（45~55 岁 /56~65 岁）	0.032[a]	0.677
性别	-0.463[a]	<0.001
收缩压	0.181	0.013
舒张压	0.188	0.001

注：[a] 为 r_s 值。

2.3 高血压患者基因多态性的不同基因位点表达分析

5 类抗高血压药物基因中，与药物代谢酶基因多态性位点相关的分别是 CYP3A5（A6986G）、CYP2C9（c.1075A>C）、CYP2D6（c.100C>T），CYP3A5 基因型代谢功能正常、略低与较低表达频数占比分别为 7.00%、33.50%、59.50%；CYP2C9 基因型代谢功能正常、略低与较低表达频数占比分别为 88.00%、11.50%、0.50%；CYP2D6 基因型代谢功能正常、略低与较低表达频数占比分别为 26.26%、38.38%、35.35%、1.00%。与药物作用靶点敏感性基因多态性位点相关的是 ADRB1、ACEI（I/D）、AGTR1、NPPA，ADRB1 药物作用靶点敏感性较高、略高与正常表达频数占比分别为 50.50%、41.50%、8.00%；ACEI（I/D）药物作用靶点敏感性较高、略高与正常表达频数占比分别为 9.00%、43.50%、47.50%；AGTR1 药物作用靶点敏感性敏感性正常、略高表达频数占比分别为 91.00%、9.00%；NPPA 药物作用靶点敏感性略高与正常表达频数占比分别为 1.50%、98.50%，见表 3。

2.4 基因组高血压基因多态性个体化用药对血压的影响

A6986G:CYP3A5*1/*1（AA）、ACEI（I/D）:D/D、c.100 C>T:CYP2D6*1/*1（CC）患者 M_3、M_6 舒张压低于 M_0，A6986G:CYP3A5a1/a3（AG）、ADRB1 c.1165 G>C:GG、c.1075 A>C:CYP2C9*1/*3（AC）、c.1075 A>C:CYP2C9*3/*3（CC）患者 M_6 舒张压低于 M_0，A6986G:CYP3A5*3/*3（GG）、ADRB1 c.1165 G>C:CC、ACEI（I/D）:I/I、c.1075 A>C:CYP2C9*1/*1（AA）、AGTR1 c.1166 A>C:AA、NPPA T2238C:TT、c.100 C>T:CYP2D6*10/*10（TT）患者 M_3、M_6 收缩压、舒张压低于 M_0，ADRB1 c.1165 G>C:GC、ACEI（I/D）:I/D、c.100 C>T:CYP2D6*1/*10（CT）患者 M_6 收缩压低于 M_0，M_3、M_6 舒张压低于 M_0，差异有统计学意义（P<0.05）；AGTR1 c.1166 A>C:AC、c.100 C>T:CYP2D6*1/*1（CC）患者 M_0、M_3、M_6 收缩压、舒张压比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 4。

2.5 基因组与基因导向组干预前后 Hcy 水平、血压比较

基因组与基因导向组 Hcy 水平组间比较结果显示，M_0 基因组与基因导向组 M_0 Hcy 水平比较，差异无统计学意义（P>0.05），M_3、M_6 基因导向组 Hcy 水平低于基因组，差异有统计学意义（P<0.05）。组内比较结果显示，基因组 M_6 Hcy 水平低于 M_0，基因导向组 M_3、M_6 Hcy 水平低于 M_0，M_6 Hcy 水平低于 M_3，差异有统计学意义（P<0.05），见表 5。

基因组与基因导向组收缩压、舒张压组间比较结果显示，M_0 基因组与基因导向组收缩压、舒张压比较，差异无统计学意义（P>0.05），M_3、M_6 基因导向组收缩压、舒张压低于基因组，差异有统计学意义（P<0.05）。组内比较结果显示，基因组、基因导向组 M_6 收缩压、舒张压低于 M_0，M_6 收缩压低于 M_3，差异有统计学意义（P<0.05），见表 6。

3 讨论

近年来研究证实多种抗高血压药物疗效的个体差异与个体的基因多态性密切相关，同一降压药对不同个体具有不同的降压效果，个体之间存在较大的疗效差异。在不同人群中存在着基因多态性差异，并且表现为对疾病的不同易感性。个体编码基因的遗传差异进而诱导药物在体内的药物代谢动力学发生改变，是引起药物临床疗效差异的关键因素[8]，药物代谢酶以及药物作用受体或靶位等药物反应相关蛋白的基因变异是引起药物反应个体差异和种族差异的根本原因[9-10]。有关中国原发性高血压患者 ACEI 类药物治疗与 ACEI I/D 基因型多态性相关性的 11 项随机对照研究发现，DI 基因型和 DD 基因型的患者对 ACEI 类降压药物具有更好的疗效反应。β 受体阻滞剂降压的作用位点有显著的个体和族群差异，其中 CYP2D6*10 为亚洲人特有。ARB 在体内主要通过 CYP2C9 代谢，CCB 类药物主要受 CYP3A5 基因多态性影响较大，对于 CCB 在体内的代谢主要依靠 CYP3A5，CYP3A5*3 突变可以引起 CYP3A 酶活性下降，增加药物毒性，在临床药物治疗中应适当减少药物的用量等。因此，从基因表型的定位确定疾病相关基因为切入点，可以诠释体质与疾病易感性及药物反应性的

表 3 药物代谢酶基因多态性分布与药物作用靶点基因多态性分布（n=200）
Table 3 Distribution of polymorphism and target polymorphism of drug metabolism enzymes

药物种类	基因	基因多态性	药物酶代谢活性	药物作用靶点敏感性	例（%）
CCB	CYP3A5	A6986G:CYP3A5*1/*1（AA）	代谢功能正常		14（7.00）
		A6986G:CYP3A5*1/*3（AG）	代谢功能略低		67（33.50）
		A6986G:CYP3A5*3/*3（GG）	代谢功能较低		119（59.50）
ARB	CYP2C9	c.1075 A>C:CYP2C9*1/*1（AA）	氯沙坦活性能力正常，其他 ARB 药物代谢功能正常		176（88.00）
		c.1075 A>C:CYP2C9*1/*3（AC）	氯沙坦活性能力略低，其他 ARB 药物代谢功能略低		23（11.50）
		c.1075 A>C:CYP2C9*3/*3（CC）	氯沙坦活性能力较低，其他 ARB 药物代谢功能较低		1（0.50）
β 受体阻断剂	CYP2D6	c.100 C>T:CYP2D6*1/*1（CC）	代谢功能正常		52（26.26）
		c.100 C>T:CYP2D6*1/*10（CT）	代谢功能略低		76（38.38）
		c.100 C>T:CYP2D6*10/*10(TT）	代谢功能较低		70（35.35）
		c.100 C>T:CYP2D6*5/*5[a]	代谢功能较低		2（1.00）
	ADRB1	ADRB1 c.1165 G>C:CC		敏感性较高	101（50.50）
		ADRB1 c.1165 G>C:GC		敏感性略高	83（41.50）
		ADRB1 c.1165 G>C:GG		敏感性正常	16（8.00）
ACEI	ACEI(I/D）	ACEI（I/D）:D/D		敏感性较高	18（9.00）
		ACEI（I/D）:I/D		敏感性略高	87（43.50）
		ACEI（I/D）:I/I		敏感性正常	95（47.50）
氯沙坦	AGTR1	AGTR1 c.1166 A>C:AA		敏感性正常	182（91.00）
		AGTR1 c.1166 A>C:AC		敏感性略高	18（9.00）
利尿剂	NPPA	NPPA T2238C:CT		敏感性略高	3（1.50）
		NPPA T2238C:TT		敏感性正常	197（98.50）

注：CCB= 钙离子通道抑制剂，ARB= 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，ACEI= 血管紧张素转化酶抑制剂；[a] 为 CYP2D6 基因缺失型变异；由于数值修约，部分百分比之和不为 100.00%。

相关机制。一方面，不同基因型的人对药物剂量的耐受能力不同；另一方面，不同基因型的人对药物种类的反应性、耐受性、选择性也有所不同。

通过对随机 20 个社区高血压人群进行基因多态性检测研究发现，影响酶代谢活性的基因有 CYP3A5/CYP2C9/CYP2D6，影响药物敏感性基因 ADRB1/ACEI（I/D）/AGTR1/NPPA，各个基因型不同突变类型分布均存在明显差异。根据研究对象不同基因位点对不同药物代谢酶活性的影响、代谢敏感性等，制订个体化用药方案，比较发现不同时间点收缩压、舒张压变化情况，CYP3A5 GG 基因组、ADRB1 GC、CC 基因组、ACEI（I/D）I/D、I/I 基因组、CYP2C9 AA 基因组、AGTR1 AA 基因组、NPPA TT 基因组、CYP2D6 CT、TT 基因组的收缩压、舒张压均明显降低。结果表明，根据个体基因型差异，确定药物剂量和选择药物种类，辨体用药、精准施治能够达到更好的降压效果。

现阶段，高血压常用的 5 大类降压药物均可作为初始治疗用药，建议根据特殊人群的类型、合并症选择针对性的药物进行个体化治疗。应根据血压水平和心血管风险选择初始单药或联合治疗，老年人及高龄老年人初始治疗时通常应采用较小的有效治疗剂量，根据需要可逐渐增加至足剂量[11-14]。现有多种高血压药物，最常用药有硝苯地平、缬沙坦、美托洛尔等。不同人由于基因组、蛋白组、酶代谢、表观遗传等不同，对药物代谢水平不尽相同。使用基因指导针对不同高血压患者个体，精确的制订最佳的高血压诊疗方案值得探讨与尝试。

高血压作为心血管疾病最重要的危险因素，血压水平与心脑血管病发病和死亡风险之间存在密切的因果关系。我国高血压伴有高 Hcy 人数较多，是我国高血压流行病学特有的一种现象，高血压 Hcy 水平高显著增加了心、脑血管事件危险及其协同作用的致病性。目前认为高血压和血浆 Hcy 升高在脑卒中发病上具有明显的协同作用[15]。《中国高血压防治指南 2018 年修订版》也指出，高 Hcy 血症与脑卒中风险呈正相关[5, 16-18]，强调同时控制高血压和高 Hcy 可能是有效降低我国脑卒中高发的一个有效途径。

近年研究发现维生素 D 缺乏和高血压的发病有关。MARTINS 等[19] 对美国第三次全国健康与营养调查（NHANES Ⅲ）数据分析，FORMAN 等[20]、SCRAGG 等[21] 研究均证明维生素 D 与高血压密切相关，且维生素 D 水平低者有较高的高血压患病风险。维生素 D 缺乏是缺血性卒中患者产生氯吡格雷耐药性的独立危险因素[22]。维生素 D 缺乏在中国非常普遍，研究显示中国中老年人群维生素 D 缺乏和不足的发生率分别为 69.2%

表 4 基因组治疗前后基因多态性与患者的血压水平改善情况（$\bar{x} \pm s$，mmHg，n=100）

Table 4 Gene polymorphism and improvement in blood pressure before and after treatment in the genome group

基因多态性	收缩压					舒张压				
	M_0	M_3	M_6	F 值	P 值	M_0	M_3	M_6	F 值	P 值
CYP3A5										
A6986G:CYP3A5*1/*1（AA）	144 ± 14	130 ± 12	133 ± 9	2.285	0.106	92 ± 8	84 ± 6[a]	81 ± 5[a]	5.194	0.007
A6986G:CYP3A5*1/*3（AG）	146 ± 24	142 ± 17	139 ± 16	3.048	0.051	89 ± 10	86 ± 10	84 ± 9[a]	6.411	0.002
A6986G:CYP3A5*3/*3（GG）	148 ± 14	140 ± 16[a]	137 ± 13[a]	15.206	<0.001	90 ± 10	84 ± 8[a]	83 ± 10[a]	27.650	<0.001
ADRB1										
ADRB1 c.1165 G>C:CC	147 ± 15	136 ± 13[a]	135 ± 13[a]	14.017	<0.001	90 ± 10	83 ± 8[a]	83 ± 9[a]	19.724	<0.001
ADRB1 c.1165 G>C:GC	149 ± 16	144 ± 18	140 ± 15[a]	6.960	0.001	90 ± 9	87 ± 8[a]	84 ± 10[a]	13.417	<0.001
ADRB1 c.1165 G>C:GG	139 ± 37	144 ± 10	134 ± 14	2.568	0.081	91 ± 10	86 ± 7	80 ± 12[a]	6.905	0.001
ACEI（I/D）										
ACEI（I/D）:D/D	152 ± 21	148 ± 24	143 ± 14	1.973	0.144	92 ± 8	84 ± 6[a]	82 ± 10[a]	6.401	0.002
ACEI（I/D）:I/D	144 ± 19	139 ± 15	136 ± 13[a]	5.857	0.004	89 ± 10	84 ± 6[a]	82 ± 11[a]	14.325	<0.001
ACEI（I/D）:I/I	149 ± 16	139 ± 15[a]	138 ± 15[a]	12.477	<0.001	91 ± 9	85 ± 9[a]	84 ± 8[a]	16.318	<0.001
CYP2C9										
c.1075 A>C:CYP2C9*1/*1（AA）	148 ± 15	139 ± 16[a]	137 ± 14[a]	19.227	<0.001	90 ± 10	84 ± 10[a]	83 ± 10[a]	33.004	<0.001
c.1075 A>C:CYP2C9*1/*3（AC）	142 ± 32	144 ± 13	138 ± 13	1.814	0.168	91 ± 7	89 ± 11	84 ± 9[a]	4.389	0.015
c.1075 A>C:CYP2C9*3/*3（CC）	141 ± 23	140 ± 14	140 ± 18	1.138	0.288	89 ± 9	89 ± 11	85 ± 7[a]	5.417	0.022
AGTR1										
AGTR1 c.1166 A>C:AA	146 ± 18	139 ± 15[a]	136 ± 13[a]	18.258	<0.001	90 ± 9	84 ± 8[a]	83 ± 9[a]	39.089	<0.001
AGTR1 c.1166 A>C:AC	153 ± 18	148 ± 24	147 ± 19	0.669	0.514	89 ± 12	87 ± 6	87 ± 15	0.293	0.746
NPPA										
NPPA T2238C:CT	141 ± 15	127 ± 15	128 ± 4	0.658	0.520	88 ± 11	83 ± 6	80 ± 4	0.799	0.452
NPPA T2238C:TT	147 ± 18	140 ± 16[a]	138 ± 14[a]	17.698	<0.001	90 ± 10	85 ± 8[a]	83 ± 10[a]	33.931	<0.001
CYP2D6										
c.100 C>T:CYP2D6*1/*1（CC）	150 ± 17	146 ± 18	143 ± 17	2.595	0.079	91 ± 9	86 ± 9[a]	83 ± 8[a]	9.712	<0.001
c.100 C>T:CYP2D6*1/*10（CT）	143 ± 19	137 ± 11	135 ± 10[a]	6.111	0.003	89 ± 10	84 ± 7[a]	83 ± 9[a]	11.772	<0.001
c.100 C>T:CYP2D6*10/*10（TT）	147 ± 14	137 ± 14[a]	135 ± 14[a]	10.095	<0.001	90 ± 10	84 ± 8[a]	83 ± 11[a]	14.501	<0.001

注：M_0= 干预初始，M_3= 干预 3 个月，M_6= 干预 6 个月；[a] 表示与 M_0 比较 P<0.05。

表 5 基因组与基因导向组干预前后 Hcy 水平比较（$\bar{x} \pm s$，μmmol/L）

Table 5 Comparison of Hcy levels before and after intervention between the genome and gene-directed group

组别	例数	M_0	M_3	M_6	F 值	P 值
基因组	100	16.01 ± 6.48	16.38 ± 6.90	15.17 ± 4.27[a]	4.726	0.042
基因导向组	100	16.16 ± 5.62	13.47 ± 5.70[a]	13.01 ± 5.70[ab]	4.937	<0.001
t 值		0.738	1.179	2.844		
P 值		0.462	<0.001	0.005		

注：[a] 表示与 M_0 比较 P<0.05，[b] 表示与 M_3 比较 P<0.05。

和 24.4%[23-24]。查阅文献，社区人群进行维生素 D 与叶酸协同干预高血压的研究较少，考虑社区人群普遍存在维生素 D 缺乏现状，也普遍缺乏对 H 型高血压危害的认识，尝试服用降压药物的同时，观察补充维生素 D 与叶酸的降压效果。在本研究中，研究初期开始治疗的同时进行了维生素与叶酸的补充，结果发现 M_3 血压明显改善，与 M_0 血压水平相比显著降低，效果明显。在研究过程中未出现脑卒中、心肌梗死等因高血压导致的

表 6 基因组与基因导向组干预前后血压比较（$\bar{x} \pm s$，mmHg）

Table 6 Comparison of blood pressure before and after intervention between the genome and gene-directed group

组别	例数	收缩压					舒张压				
		M_0	M_3	M_6	F 值	P 值	M_0	M_3	M_6	F 值	P 值
基因组	100	150 ± 5	140 ± 4	132 ± 5[a]	14.352	<0.001	98 ± 2	88 ± 1	84 ± 1[a]	24.159	<0.001
基因导向组	100	147 ± 5	136 ± 4	128 ± 4[ab]	15.706	<0.001	97 ± 3	83 ± 1	82 ± 1[a]	38.492	<0.001
t 值		1.966	5.150	5.810			1.924	7.213	5.277		
P 值		0.065	<0.001	<0.001			0.070	<0.001	<0.001		

注：[a] 表示与 M_0 比较 P<0.05，[b] 表示与 M_3 比较 P<0.05。

各种心脑血管并发症患者。

本研究方案将慢性病医院就诊项目落地于社区卫生所，更利于了解慢病真实状况，更贴近疾病发生、发展的监控状态。本研究将高血压的高危因素、药物靶向基因型检测和维生素 D 血药浓度、叶酸一同作为一套诊疗方案，系统化的调查高血压的基本情况，研究发现补充维生素 D 与叶酸，能够协同显著降低血压水平，按照研究对象的不同基因位点对不同药物代谢酶活性的影响、代谢敏感性等，制订个体化用药方案，均能显著降低血压水平，减少脑卒中、心肌梗死等危重症的心脑血管并发症的发生。本研究为随机抽取的 20 个社区进行的探讨，下一步将尝试利用社区慢病管理大数据平台，甚至与全市、全省区域大数据平台，真正切实地从社区到医院，从群体习惯用药到个体化精准给药，进行全市、全省全面开展高血压医防融合工作，为今后高血压疾病的治疗和控制提供有效的治疗途径和给药方式。

作者贡献：庞爱梅负责文献查阅、文章构思设计与可行性分析并撰写论文；高伟负责数据分析工作，并提供技术指导；张恒、蒲双双进行论文的数据整理；郭莉莉负责论文数据、图标的核对；范子荣、刘海霞负责数据收集与整理；刘瑞霞负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责及监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟（中国，中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会，等．中国高血压防治指南（2018 年修订版）［J］．中国心血管杂志，2019，24（1）:24-56. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[2] LEWINGTON S，LACEY B，CLARKE R，et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China［J］. JAMA Intern Med，2016，176（4）：524-532. DOI：10.1001/jamainternmed.2016.0190.

[3] 郑冬银．高血压个体化用药基因检测［J］．海峡药学，2018，30（8）：252-254. DOI：10.3969/j.issn.1006-3765.2018.08.141.

[4] 苏琼华，郭海鸥．基于药物基因组学的高血压个体化用药分析［J］．中华高血压杂志，2013，21（11）：1019-1022. DOI：10.16439/j.cnki.1673-7245.2013.11.008.

[5]《中国高血压防治指南》修订委员会，刘力生．中国高血压防治指南 2018 年修订版［J］．心脑血管病防治，2019，19（1）：1-44.

[6] 国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国医师协会高血压专业委员会．高血压合理用药指南（第 2 版）［J］．中国医学前沿杂志（电子版），2017，9（7）：28-126. DOI：10.12037/YXQY.2017.07-07.

[7] 国家卫生计生委个体化医学检测技术专家委员会．国家卫生计生委医政医管局关于印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南（试行）》的通知［EB/OL］．［2023-06-10］. http://www.nhfpc.gov.cn/yzygj/s3593/201507/fca7d0216fed429cac797cdafa2ba466.shtml.

[8] TORRELLAS C，CARRIL J C，CACABELOS R. Renefits of pharmacogenetics in the management of hypertension［J］. Pharmacogen Pharmacoprot，2014，5（2）：2-7.

[9] EADON M T，KANURI S H，CHAPMAN A B. Pharmacogenomic studies of hypertension：paving the way for personalized antihypertensive treatment［J］. Expert Rev Precis Med Drug Dev，2018，3（1）：33-47. DOI：10.1080/23808993.2018.1420419.

[10] 惠汝太，孔涛，赵晟，等．高血压相关基因研究进展［J］．中国实用内科杂志，2019，39（1）：27-37. DOI：10.19538/j.nk2019010108.

[11] LARSTORP A C K，STOKKE I M，KJELDSEN S E，et al. Antihypertensive therapy prevents new-onset atrial fibrillation in patients with isolated systolic hypertension：the LIFE study［J］. Blood Press，2019，28（5）：317-326. DOI：10.1080/08037051.2019.1633905.

[12] VISHWANATH M，MURGESH J V，ARPITHA D，et al. Prospective study on prescribing pattern of antihypertensive drugs at a tertiary care hospital［J］. Int J Basic Clin Pharmacol，2018，7（11）：2126. DOI：10.18203/2319-2003.ijbcp20184312.

[13] 孙晓燕，周丽娟，吕朋举，等．河南汉族人群抗高血压药物相关基因多态性与高血压发病及降压效果的关联研究［J］．中国医院药学杂志，2021，41（17）：1730-1735. DOI：10.13286/j.1001-5213.2021.17.06.

[14] WANG W，ZHANG Y Q，MA L Y，et al. A18728 combination of amlodipine with diuretics or telmisartan in high-risk hypertensive patients［J］. J Hypertens，2018，36：e260. DOI：10.1097/01.hjh.0000549063.40228.a1.

[15] LU P P，ZHANG Y，MENG X，et al. A15813 stroke prevention with diuretics-based treatment in high-risk hypertensive patients［J］. J Hypertens，2018，36：e298. DOI：10.1097/01.hjh.0000549217.46859.fc.

[16] BOSTOM A G，ROSENBERG I H，SILBERSHATZ H，et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons：the Framingham Study［J］. Ann Intern Med，1999，131（5）：352-355. DOI：10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00006.

[17] 范海燕，邱晓敏，甘树广，等．药物干预对佛山地区 MTHFR 基因多态性高血压同型半胱氨酸水平及心脑血管事件率的作用分析［J］．中国循证心血管医学杂志，2022，14（7）：836-838. DOI：10.3969/j.issn.1674-4055.2022.07.15.

[18] ZHANG W L，SUN K，CHEN J X，et al. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population［J］. Clin Sci，2009，118（3）：187-194. DOI：10.1042/CS20090142.

[19] MARTINS D，WOLF M，PAN D Y，et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States［J］. Arch Intern Med，2007，167（11）：1159. DOI：10.1001/archinte.167.11.1159.

[20] FORMAN J P，GIOVANNUCCI E，HOLMES M D，et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension［J］. Hypertension，2007，49（5）：1063-1069. DOI：10.1161/hypertensionaha.107.087288.

[21] SCRAGG R，SOWERS M，BELL C. Serum 25-hydroxyvitamin D，ethnicity，and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Am J Hypertens，2007，20（7）：713-719. DOI：10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.

[22] SAYEED I，TURAN N，STEIN D G，et al. Vitamin D deficiency increases blood-brain barrier dysfunction after ischemic stroke in male rats [J]. Exp Neurol，2019，312：63-71. DOI：10.1016/j.expneurol.2018.11.005.

[23] ROSTAND S G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences [J]. Hypertension，1997，30（2 Pt 1）：150-156. DOI：10.1161/01.hyp.30.2.150.

[24] CARBONE F，MACH F，VUILLEUMIER N，et al. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension [J]. World J Cardiol，2014，6（5）：260-276. DOI：10.4330/wjc.v6.i5.260.

（收稿日期：2023-06-12；修回日期：2023-09-28）

（本文编辑：邹琳）